Beiträge

zum gerichtlich-chemischen Nachweise

des Cinchonidin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades

eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität

zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Peter Thielick,

Arzt.

Ordentliche Opponenten:

Prof. Dr. **B. Körber.** — Prof. Dr. **L. Stieda.** — Prof. Dr. **G. Dragendorff.**

Dorpat.

Schnakenburg's Buchdruckerei.

1884.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.
Dorpat, den 18. Mai 1884.
Nr. 205. Decan: L. Stieda.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden im hiesigen pharmaceutischen Institute unter Leitung des Directors, Herrn Prof. Dr. G. Dragendorff, angestellt und sage ich demselben für den mir geleisteten gütigen Beistand meinen aufrichtigsten Dank.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154018_0103

Ueber das Cinchonidin sind seit der Entdeckung durch Winckler, der es im Jahre 1848 in einer der China Huamalies ähnlichen Rinde sowie in der China Maracaibo aufgefunden hat, nicht allein von den Chemikern, sondern auch von den Pharmacologen und Therapeuten mehrfach Studien angestellt worden.

Von Seiten der Letzteren wurde es bereits 1855, bevor man noch seine physiologischen Eigenschaften näher kannte, durch Cullen[1]) zu therapeutischer Verwendung als Surrogat des Chinin empfohlen. Wiewohl seit dem in dieser Richtung eingehendere Prüfungen angestellt und günstige Resultate erzielt worden sind, so hat es sich trotzdem als Surrogat dem Chinin gegenüber nicht behaupten können. Erst in jüngster Zeit hat es bei dem immer grösser werdenden Consum an Chinin in Folge seines niedrigeren Preises, welcher sich zu dem des Chinin wie 1 : 4 verhält, als Fiebermittel das Interesse der Therapeuten von Neuem erweckt[2]).

---

1) Am. Journ. med. Sc. 81. 1855.

2) Der Grund, weshalb das in den meisten Rinden procentisch weniger enthaltene Cinchonidin, dessen Herstellung zum Mindesten ebenso schwierig wie die des Chinin ist, billiger zu stehen kommt, liegt wohl einzig und allein darin, dass es bei der Chininbereitung als ein Nebenproduct, welches keine allgemeine Verwerthung findet, gewonnen wird; dass jedoch mit einer event. Aufnahme in den

In pharmacologischer Hinsicht ist das Cinchonidin zuerst von Bernatzik[1]) experimentell untersucht worden. Nach diesem Autor, dessen Untersuchungen über die Chinidinsalze infolge der bestehenden Confusion der Nomenclatur [2]) möglicherweise Cinchonidinsalze zu Grunde gelegen haben, ist das physiologische Verhalten von Chinin nicht verschieden, nur in toxischer Beziehung wirkt es intensiver. Laborde und Dupuis[3]) zählen es im Gegensatze zum Chinin zu den Hirnkrampfgiften. Albertoni[4]) hat auch beim Menschen eine epileptogene Wirkung constatirt. Sée und Bochefontaine[5]) dagegen, die bei ihren Untersuchungen an Fröschen charakteristische Krämpfe nicht auftreten sahen — zuweilen blieben die Krämpfe auch bei Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden aus — stellen eine besondere krampferregende Wirkung in Abrede und wollen es zu denjenigen Substanzen gezählt wissen, die nach vorausgehender kurzer Erregung eine deprimirende Action bewirken.

Arzneischatz auch eine Steigerung des Preises Hand in Hand gehen müsste, ist wohl mehr als wahrscheinlich anzunehmen, zumal die Cultur der cinchonidinreichen Cinchonen (Cinchona succirubra) in den Plantagen durch diejenige von Bäumen mit chininreichen Rinden (C. Calisaya Var Ledgeriana) immer mehr verdrängt wird (Howard. „The Quinology of the East Indian Plantations." Part. II. and. III. London (1876).

1) Wien. med. Wochenschr. Nr. 103. 1867.

2) Der Umstand, dass Winckler das Alkaloid „Chinidin" nannte, welche Bezeichnung bereits 1833 von Henry und Delondre (Journal de Pharmacie XIX pg. 623) einem anderen, dem gegenwärtig so benannten Chinaalkaloide beigelegt worden war, hat zu vielfacher Verwechselung Anlass gegeben, trotzdem dass schon 1853 durch Pasteur (Comptes rendus 36. pg. 26 u. 37. III) die beiden Begriffe Chinidin und Cinchonidin mit grosser Klarheit und Schärfe festgestellt worden sind

3) Gaz. med. Paris. 23. 1877; Cpt. Soc. Biol. 760. 1882.

4) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 15. 1882.

5) Compt. rend. 96. 84. 1883.

Betreffend die pharmacologisch-toxischen Eigenschaften des Cinchonidin bei Thieren ist nach Bernatzik's Versuchen mit Bisulfat und Acetat 0,1 Grm. bei Hunden als letale Dosis anzusehen, während Alberton i 0,18–0,2 Grm. pr. Kilo Körpergewicht angiebt; Sée und Bochefontaine fanden 0,015 bei Fröschen, 0,15 bei Meerschweinchen und 2,5 bei Hunden als letale Dosis, hingegen wirkten bei Tauben 0,25 und bei Kaninchen 2,0 Grm. erst letal.

Fälle schwerer Cinchonidinvergiftung beim Menschen finden sich in der Literatur keine verzeichnet. Ebenso ist ein gerichtlich-chemischer Nachweis in thierischen Flüssigkeiten und Organen bisher nicht geführt worden. Doch dürften Fälle, wo ein sicherer Nachweis erwünscht wäre, wohl leicht einmal eintreten, da einerseits das Alkaloid wissentlich, in gewinnsüchtiger Absicht, dem Chinin untergeschoben wird und andererseits bei etwaiger Einbürgerung in der Therapie durch dasselbe Vergiftungen complicirt werden könnten.

Als ich Herrn Professor Dragendorff um ein Thema zur Doctor-Dissertation ersuchte, wurde mir von ihm vorgeschlagen, das Verhalten des Cinchonidin im Thierkörper und seinen Einfluss auf den Stoffwechsel genauer zu studiren, sowie Untersuchungen über den chemischen Nachweis desselben in thierischen Flüssigkeiten und Geweben auf Grundlage der in seinem Werke „Ermittelung der Gifte“ angegebenen Methode anzustellen.

Zu Beginn meiner Untersuchungen habe ich das Cinchonidin in seinem Verhalten gegen Reagentien geprüft. Es kam mir darauf an, die Empfindlichkeit der verschiedenen Reagentien zu ermitteln, um später die durch Ausschüttelung gewonnenen Alkaloidmengen beurtheilen zu können.

Zu den Reactionen wurde das käufliche, im hiesigen Pharmaceutischen Institut einer nochmaligen Reinigung unterworfene Cinchonidin benutzt. Dasselbe präsentirte sich in Krystallen, welche theils aus glänzenden Prismen, theils aus Blättchen und Nadeln bestanden und sich in Wasser nur in Spuren lösten[1]). Zur Herstellung einer wässrigen Lösung wurde daher so viel verdünnte Schwefelsäure zugesetzt, als zu vollständiger Lösung erforderlich war.

Es wurden nun zur Feststellung der Empfindlichkeit der Reactionen verschieden starke Lösungen vorräthig gemacht und von diesen mittels einer graduirten Pipette bestimmte Quantitäten auf Uhrgläser gebracht und eingedampft. Die Rückstände wurden vor dem Zusatz der Reagentien in einem Tropfen verdünnter Schwefelsäure (1 : 50) gelöst. Mit Ammoniak-Seignettesalz wurden die Reactionen so angestellt, dass die in verdünnter Salzsäure (1 : 150) gelösten und nochmals eingedampften Rückstände nur in einem Tropfen Wasser gelöst und dann mit dem Reagens versetzt wurden.

In der Tabelle sind nur die wichtigeren Reagentien, nach dem Grade der Empfindlichkeit geordnet, angeführt.

---

1) Ausserdem wurden Controleversuche mit Alpha- und Betacinchonidin ausgeführt, deren Präparate mit grösster Liberalität von Herrn Dr. Kerner zur Verfügung gestellt waren. Die Resultate stimmen mit den früher von mir erhaltenen völlig überein.

Reagentien	Cinchonidin-Rückstände.						
	1/200000 Grm.	1/100000 Grm.	1/20000 Grm.	1/10000 Grm.	1/5000 Grm.	1/1000 Grm.	1/200 Grm
Jodjodkalium	starke Trüb.	Niederschlag	stark. Nieder.	stark. Nieder.	stark. Nieder.	stark. Nieder.	stark. Nieder.
Kaliumquecksilberjodid .	„	„	„	„	„	„	„
Pikrinsäure	Trübung	„	„	„	„	„	„
Kaliumwismuthjodid . .	„	„	„	„	„	„	„
Phosphormolybdänsäure .	„	„	„	„	„	„	„
Phosphorwolframsäure . .	„	„	„	„	„	„	„
Kaliumkadmiumjodid . .	„	„	„	„	„	„	„
Gerbsäure	„	„	„	„	„	„	„
Brombromkalium . . .	keine React.	„	Niederschlag	Niederschlag	„	„	„
Goldchlorid	„	Trübung	„	„	„	„	„
Platinchlorid	„	keine React.	Trübung	„	„	„	„
Rhodankalium	„	„	Spur v Trüb.	„	„	„	„
Ferrocyankalium	„	„	keine React.	Trübung	Niederschlag	„	„
Kaliumbichromat . . .	„	„	„	keine React.	Trübung	starke Trüb.	starke Trüb.
Ammoniak-Seignettesalz .	„	„	„	„	keine Trübung	krystallinischer Niederschlag	krystallinischer Niederschlag
Quecksilberchlorid . . .	„	„	„	„	„	keine React.	Trübung.

Die Rückstände von $^1/_{200000}$ und $^1/_{100000}$ waren amorph, die von $^1/_{20000}$ bis $^1/_{200}$ zeigten krystallinisches Gefüge.

Ammoniak-Seignettesalz gab sofort krystallinischen Niederschlag, der aus feinen Nadeln, die zierliche Sternchen bildeten, bestand.

Der anfangs amorphe Pikrinsäure-Niederschlag bildete sich je nach dem Alkaloidgehalte bald früher bald später in sphäro-krystallinische Massen um. Ammoniak gab einen weissen flockigen Niederschlag, der sich später zu scharfcontourirten, mit krystallinischen Kernen versehenen, Kügelchen umformte.

Rhodankalium bewirkte, nach der von F. Schrage (Arch. d. Pharm. X 1878) gegebenen Vorschriften angewendet, krystallinischen Niedeschlag bestehend aus sternförmig gruppirten Nadeln.

Gerichtlich-chemischer Nachweis des Cinchonidin.

Ehe ich das Verhalten des Cinchonidin im Organismus kennen lernte, suchte ich zuvor das Alkaloid aus thierischen Flüssigkeiten (Blut, Speisebrei und Urin) zu isoliren und die Widerstandsfähigkeit desselben in Mischungen mit faulenden Substanzen zu prüfen. Zur Abscheidung des Alkaloides aus diesen künstlich bereiteten Gemengen bediente ich mich der Dragendorff'schen Methode [1]). Aus den zur Ausschüttelung vorbereiteten Flüssigkeiten wurde das Cinchonidin erst zur Entfernung fremder Beimengungen in saurer Lösung mit Benzin geschüttelt, dann, da es nur aus alkalisch reagirenden wässrigen Lösungen in Ausschüttelungsflüssigkeiten vollständig übergeführt wird, mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt.

1) G. Dragendorff, Ermittelung der Gifte. Petersburg 1879.

1. Nachweis im Blut.

Zu drei Portionen Rinderblut à 100 Cc. werden zugesetzt:

1) 0,01 Grm. Cinchonidin.
2) 0,005 „ „ „
3) 0,001 „ „ „

Eine vierte Portion à 100 Cc. erhält zur Controlle kein Cinchonidin.

Jede Portion wird bis zur deutlich sauren Reaction mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, bei gewöhnlicher Zimmertemperatur 12 Stunden digerirt und colirt. Die Colaturen werden mit dem dreifachen Volumen Alkohol (96%) 24 Stunden in der Kälte macerirt, filtrirt und der Alkohol auf dem Wasserbade verdunstet. Die restirende sauer reagirende Flüssigkeit wird nun, wie schon erwähnt, erst sauer mit Benzin, dann alkalisch mit Chloroform geschüttelt. Die filtrirten und mit Wasser gewaschenen Chloroformausschüttelungen werden auf Uhrschalen vertheilt und bei + 40—50° Cels. eingedampft.

Bei mikroskopischer Prüfung der Rückstände zeigte nur die 1. Portion neben amorphen Massen auch krystallinisches Gefüge.

Reactionen: Portion 1 gab mit Pikrinsäure, Brombromkalium, Phosphorwolframsäure und Goldchlorid starke Niederschläge; Ammoniak-Seignettesalz gab die charakteristischen nadelförmigen Krystalle. Portion 2 gab gleichfalls noch reichliche Niederschläge, dagegen wirkte Ammoniak-Seignettesalz nicht mehr. Der Pikrinsäureniederschlag hatte sich nach einigen Minuten, ebenso wie bei der ersten Portion, in krystallinische Massen umgebildet. Auch Portion 3. gab noch sehr starke Trübungen mit Kaliumquecksilberjodid, Pikrinsäure und Goldchlorid. Der Pikrinsäure-Niederschlag blieb

amorph. Portion 4, zu der kein Alkaloid zugesetzt worden war, verhielt sich den Gruppenreagentien gegenüber negativ.

2. Nachweis im Speisebrei.

Zur Herstellung des Speisebreies werden je 30 Grm. gekochtes Fleisch, gekochte Kartoffel, gekochter Sauerkohl und trocknes Brod genommen. Diese vorher gehörig zerkleinerten Bestandtheile werden mit 500 Cc. Wasser zu einem Brei gerührt und anfangs einem diastatischen, später einem peptonisirenden Fermentationsprocesse unterworfen.

Von diesem künstlich hergestellten Speisebrei werden 4 Portionen zu 100 Cc. abgetheilt, mit gleichen Mengen Cinchonidin versetzt und in derselben Weise, wie mit Blut, zur Ausschüttelung vorbereitet.

Nach der Ausschüttelung zeigte die erste Portion krystallinischen Verdunstungsrückstand.

Die Reactionen kamen, entsprechend dem Alkaloidzusatz, mehr oder weniger deutlich zu Tage.

Portion 4 gab keine Reactionen.

3. Nachweis im Urin.

Klarer, eiweissfreier Urin wird mit 10 Tropfen Schwefelsäure (1 : 8) versetzt und in 4 Portionen zu 100 Cc. getheilt. Der Alkaloidzusatz ist derselbe wie in den vorhergehenden Versuchen.

Die Ausschüttelungen werden unter Weglassung der beim Blut und Speisebrei nothwendigen Vorbereitungen sofort vorgenommen.

Die Resultate der Reactionen stimmen mit den in den beiden vorhergehenden Versuchen erhaltenen vollkommen überein[1]).

1) Auch mit Blut, Speisebrei und Urin wurden die Versuche unter Anwendung Kerner'schen Alpha- und Betacinchonidins wiederholt und zwar mit völlig gleichem Erfolg.

4. Nachweis in faulenden Substanzen.

Es wurden je 2 Portionen Blut, Speisebrei und Urin zu 100 Cc. resp. 0,01 und 0,001 Grm. Cinchonidin enthaltend, in schlecht verkorkten Flaschen 6 Wochen bei gewöhnlicher Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach Ablauf dieser Zeit wurden sie wie die frischen Flüssigkeiten behandelt und auf das Alkaloid geprüft. Der Speisebrei reagirte noch sauer, Blut und Urin dagegen stark alkalisch. Von den Verdunstungsrückständen der 0,01 Grm. Cinchonidin enthaltenden Portionen zeigte nur der Speisebrei deutliche Krystallbildung, Blut und Urin liessen nur eine schwache Andeutung erkennen.

Mit Pikrinsäure, Goldchlorid, Rhodankalium, Ferrocyankalium und Ammoniak-Seignettesalz gaben die starken Portionen deutliche Reactionen; Pikrinsäure und Seignettesalz gaben die charakteristischen Krystallformen. Auch mit den schwachen Portionen erhielt man deutliche Reactionen, nur, entsprechend dem geringeren Alkaloidzusatz, etwas schwächer.

Zu gleichem Zweck waren einer Katze von 3400 Grm. Körpergewicht 2 Decigrm. in schwefelsäurehaltigem Wasser gelöstes Cinchonidin durch die Schlundsonde eingegeben worden. Nachdem das Thier nach Ablauf von 6 Stunden getödtet worden, waren folgende Organe auf 6 Wochen bei gewöhnlicher Zimmertemperatur zum Faulen gestellt worden: 1. Lunge, 2. Herz und Blut, 3. Leber, 4. Milz, 5. Nieren, 6. Blase und Urin, 7. Magen, 8. Duodenum und Jejunum, 9. Ileum, 10. Dickdarm, 11. Muskel.

Bei der Prüfung auf die Gegenwart von Cinchonidin gaben alle ausgeschüttelten Organe mit den Gruppenreagentien mehr oder weniger intensive Niederschläge resp. Trübungen. Die stärksten Reactionen erhielt man mit Blase und Urin, dann folgten Duodenum und Jejunum, Magen, Leber und Ileum.

Schwache Reactionen gaben Milz, Nieren, Dickdarm, Lungen, Herz und Blut und Muskel.

Wie aus den vorstehenden Versuchen hervorgeht, lässt sich das Cinchonidin in den verschiedenen thierischen Flüssigkeiten noch in einer Verdünnung von 1:100000 deutlich erkennen.

Gegen die Fäulniss verhält es sich innerhalb der von mir angegebenen Zeit indifferent und es kann in fauligen Flüssigkeiten, wie auch in faulenden Leichentheilen noch nach Ablauf von 6 Wochen sicher nachgewiesen werden.

Bei einer gerichtlich-chemischen Untersuchung, bei der das Cinchonidin nach der Dragendorff'schen Methode alkalisch durch Chloroform auszuschütteln ist, eignen sich zum Nachweis desselben am besten der Urin und der Magendarmtractus; ist kurze Zeit nach der Ingestion verflossen, so kann der Magen und Dünndarm verwerthet werden, ist dagegen längere Zeit verstrichen, so liefert der Urin die grössten Mengen vom Alkaloid.

Der gerichtlich-chemische Nachweis ist, trotzdem dass das Cinchonidin keine charakteristischen Eigenschaften besitzt, welche es nicht bis zu einem gewissen Grade bald mit dem einen, bald mit dem andern Chinaalkaloide theilt, immerhin gut möglich.

Zur Identificirung und zum Unterschiede von den übrigen Chinaalkaloiden dienen seine charakteristischen Krystalle mit Seignettesalz, Rhodankalium und Pikrinsäure, sowie sein Unvermögen die für Chinin und Chinidin charakteristischen Farbenreactionen zu liefern. Vom isomeren Cinchonin ist es, abgesehen von seiner Fällbarkeit durch Seignettesalz, auch dadurch unterscheidbar, dass es von diesem abweichend die Polarisationsebene nach links dreht.

Resorption und Elimination des Cinchonidin.

Es war mir zunächst darum zu thun, durch Experimente an Thieren (Katzen) sowohl den Nachweis stattgehabter Resorption, sei es nun, dass das Alkaloid vom Magen oder vom Unterhautzellgewebe aus den Thieren beigebracht worden, in den Se- und Excreten an der Hand der Dragendorff'schen Methode zu führen, als auch den weiteren Verbleib und die Vertheilung im thierischen Organismus zu ermitteln.

Experiment I. und II.

werden zum Zweck des qualitativen Nachweises von Cinchonidin im Urin und in den Faeces angestellt.

Einer Katze von 2000 Grm. Körpergewicht werden 10 Centigrm. in schwefelsäurehaltigem Wasser gelöstes Cinchonidin mittels einer Schlundsonde eingeführt. Erbrechen tritt nicht ein.

Nach Verlauf einer halben Stunde stellen sich die ersten Erscheinungen der Cinchonidinwirkung, bestehend in auffallender Unruhe und Schreckhaftigkeit ein. Leichte Zuckungen, die sich vorwiegend auf die Extremitäten erstrecken, zeigen sich nach einer Stunde; complete Krampfanfälle werden nicht beobachtet. 10 Stunden nach der Ingestion ist das Thier ruhig und zutraulich wie zuvor.

Urin und Faeces, während der 10 Stunden deponirt, werden auf das Alkaloid geprüft.

Der schwach sauer reagirende Urin (290 Cc.) wird mit 10 Tropfen Schwefelsäure (1:8) versetzt und mit einem drittel Volumtheil Benzin anhaltend geschüttelt. Die vom Benzin abgetrennte Flüssigkeit wird, nachdem sie mit Ammoniak

deutlich alkalisch gemacht, mit Chloroform geschüttelt. Die filtrirte und mit Wasser gewaschene Chloroformausschüttelung wird auf Uhrschalen verdunstet.

Die Rückstände zeigen unter dem Mikroskop deutliche Krystallbildung.

Die Gegenwart von Cinchonidin wird durch Brombromkalium, Goldchlorid und Pikrinsäure, welche einen Niederschlag bewirken, erwiesen. Rhodankalium und Ferrocyankalium geben nur eine Trübung.

Die Faeces (36 Grm.) werden nach Zusatz von 100 Cc. schwefelsäurehaltigen Wassers 12 Stunden bei + 45° Cels. digerirt und hierauf colirt. Die Colatur wird mit dem dreifachen Volumen Alcohol (96%) versetzt und 24 Stunden in der Kälte stehen gelassen, dann filtrirt und der Alkohol zum Theil abdestillirt, zum Theil auf dem Wasserbade verdunstet. Die restirende, bis auf 80 Cc. eingedampfte, sauer reagirende Flüssigkeit wird nun in derselben Weise, wie es mit dem Urin geschah, ausgeschüttelt.

Die Verdunstungsrückstände der Chloroformausschüttelung sind amorph und geben mit Pikrinsäure, Goldchlorid und Brombromkalium nur eine Trübung; Rhodankalium und Ferrocyankalium geben keine Reactionen.

Da nach Ablauf von 48 Stunden bei der auf Cinchonidin vorgenommenen Prüfung der Urin mit den empfindlicheren Gruppenreagentien nur ganz schwache, die Faeces dagegen kaum noch erkennbare Alkaloidreactionen geben, so wird beim nächsten Versuch dieselbe Katze benutzt und ihr 15 Centigrm. Cinchonidin in gleicher Lösung mit der Schlundsonde in den Magen eingeführt.

Die innerhalb der nächsten 24 Stunden deponirten Excrete werden verarbeitet.

Die Verdunstungsrückstände der Urinausschüttelung (auf 4 Uhrschalen vertheilt) haben schon mit dem blossen Auge sichtbare Krystalldrusen aufzuweisen, die Faeces zeigen jedoch nur amorphe Rückstände.

Goldchlorid, Rhodankalium und Ferrocyankalium geben mit dem Urin starke Reactionen und Ammoniak-Seignettesalz bewirkt sofort krystallinischen Niederschlag.

Die Faeces reagiren mit Kaliumquecksilberjodid und Pikrinsäure nur schwach; mit Rhodankalium und Ferrocyankalium sind keine Reactionen zu erhalten.

Experiment III

dient zum qualitativen Nachweis des Cinchonidin in den Organen:

Einer Katze von 3200 Grm. Körpergewicht wurden 10 Centigrm. Cinchonidin, in schwefelsäurehaltigem Wasser gelöst, durch die Schlundsonde eingegeben. Das Thier ist etwas scheu, verhält sich im Uebrigen ganz ruhig und nimmt die nach 2 Stunden vorgelegte Nahrung, bestehend in Milch und Weissbrod, zu sich. 6 Stunden nach der Cinchonidineingabe wird es strangulirt.

Innerhalb dieser Zeit sind Faeces und Urin (letzterer 2 Stunden nach der Eingabe) deponirt worden. Die Faeces geben mit Kaliumquecksilberjodid und Pikrinsäure eine Spur von Trübung; mit Platinchlorid und Rhodankalium ist keine Reaction zu erzielen. Der Urin giebt mit Kaliumquecksilberjodid und Pikrinsäure deutliche Niederschläge; Rhodankalium und Ferrocyankalium reagiren dagegen auch hier nicht mehr.

Die 12 Stunden später vorgenommene Section zeigte, selbstverständlich ausser Zeichen des Erstickungstodes, nichts Bemerkenswerthes.

Zur Analyse werden folgende Organe genommen: 1. Glaskörper, Humor aqueus und Linse; 2. Lungen, 3. Herz und Blut, 4. Leber, 5. Milz, 6. Nieren, 7. Blase und Urin, 8. Magen, 9. Duodenum und Jejunum, 10. Ileum, 11. Dickdarm, 12. Muskel.

Die einzelnen, gehörig zerkleinerten, Organe werden in gleicher Weise, wie es mit den Faeces geschah, zur Ausschüttelung vorbereitet.

Nach der Ausschüttelung zeigt nur der Magen krystallinischen Rückstand, die übrigen Rückstände sind amorph.

Die Analyse ergiebt folgende Resultate: Magen. Kaliumquecksilberjodid und Pikrinssäure geben starke Niederschläge. Mit Rhodankalium entsteht deutliche Trübung, mit Ammoniak-Seignettesalz krystallinischer, aus Nadeln bestehender Niederschlag.

Lungen, Herz und Blut, Leber, Milz, Nieren, Blase und Urin und Muskel geben mit Kaliumquecksilberjodid und Pikrinsäure Niederschläge, mit Rhodankalium und Ammoniak-Seignettesalz dagegen keine Reactionen.

Jejunum, Ileum und Dickdarm geben mit Kaliumquecksilberjodid und Pikrinsäure nur Trübungen.

Glaskörper, Humor aqueus und Linse verhalten sich den Reagentien gegenüber negativ.

Experiment IV

soll über die Vertheilung des Alkaloides in den Organen bei toxischer Dosis Aufschluss geben.

Einer Katze von 3000 Grm. Körpergewicht wurden 5 Decigrm. in schwefelsäurehaltigem Wasser aufgelöstes Cinchonidin durch die Schlundsonde eingeführt.

Bereits nach einer halben Stunde tritt bei Berührung ein convulsivischer Krampfanfall ein, der 15 Secunden dauert. Vermehrte Speichelsecretion und Würgbewegungen stellen

sich gleichfalls ein; es wird aber nichts erbrochen. Die Krampfanfälle treten in Zwischenräumen von 5 bis 10 Minuten auf. In den Pausen liegt das Thier ermattet da und sucht sich vergeblich aufzurichten. Nach Ablauf von 6 Stunden haben sich die Anfälle vermindert, die Katze hat eine sitzende Stellung eingenommen. Ueber Nacht, 16 Stunden nach der Eingabe, ist fast völlige Bewusstlosigkeit eingetreten. Das Thier liegt ausgestreckt auf dem Bauche und reagirt nur auf starke Reize. Respiration kaum wahrzunehmen. 18 Stunden nach der Ingestion ist das Thier todt.

Die Section wird 12 Stunden später vorgenommen; Todtenstarre noch vorhanden. Im Herzen und in den grossen Gefässen dunkles, flüssiges Blut. Die Lungen collabiren gut und zeigen mässigen Blutreichthum. Desgleichen sind Leber, Milz und Nieren mässig blutreich. Die Harnblase ist gefüllt. Der Magendarmcanal, in seinen unteren Partien gefüllt, weist in Bezug auf die Schleimhaut normales Verhalten auf.

Verarbeitet werden folgende Organe: 1. Glaskörper, Humor aqueus und Linse, 2. Lungen, 3. Herz und Blut, 4. Leber 5. Milz, 6. Nieren, 7. Blase und Urin, 8. Magen, 9. Dünndarm, 10. Dickdarm, 11. Muskel.

Die Verdunstungsrückstände der Chloroformausschüttelungen sind mit Ausnahme von Dickdarm und Glaskörper, Humor aqueus und Linse krystallinisch.

Die Analyse ergiebt folgende Resultate:

Magen. Mit Ammoniak-Seignettesalz entstehen die charakteristischen Krystalle; Rhodankalium und Ferrocyankalium geben deutliche Niederschläge.

Dünndarm zeigt das gleiche Verhalten, ebenso Blase u. Urin.

Hierauf folgen Leber, Lungen, Milz, Herz und Blut, welche diesen Reagentien gegenüber schon bedeutend schwächere Reactionen geben.

Im Muskel, Dickdarm, Glaskörper, Humor aqueus und Linse und Nieren sind nur Spuren vom Alkaloid vorhanden.

Experiment V.

Behufs eines qualitativen Nachweises von Cinchonidin in den Organen bei subcutaner Application wird einer Katze von 2400 Grm. Körpergewicht, 1 Decigrm. salpetersaures Cinchonidin mit der Pravazschen Spritze unter die Bauchhaut injicirt. Bemerkenswerthe Intoxikationserscheinungen werden nicht beobachtet.

Nach Ablauf von 6 Stunden wird das Thier strangulirt.

Zur Untersuchung gelangen folgende Organe: 1. Lungen, Herz und Blut, 2. Leber, Milz, 3. Nieren, Blase und Urin, 4. Magen, 5. Dünndarm, 6. Dickdarm.

Sämmtliche Ausschüttelungsrückstände sind amorph.

Die stärksten Reactionen geben Nieren, Blase und Urin und zwar mit Kaliumquecksilberjodid und Pikrinsäure einen Niederschlag, mit Rhodankalium eine Trübung.

Darauf folgen Lungen, Herz und Blut, sowie Leber und Milz, mit welchen Rhodankalium nur eine ganz schwache Trübung erzeugt.

Am schwächsten kommen die Reactionen bei Magen, Dünndarm und Dickdarm aus; diese reagiren gegen Pikrinsäure und Kaliumquecksilberjodid nur mit einer Trübung; mit Rhodankalium erfolgt gar keine Reaction.

Experiment VI.

Es werden mit kleinen Dosen Versuche an Fröschen angestellt. Das Alkaloid wird in schwefelsäurehaltigem Wasser gelöst.

Nach subcutaner Application von 2 Milligrm. tritt keine merkliche Alteration ein.

5 Milligrm. bewirken verlangsamte und unregelmässige Athmung.

Nach 10 bis 15 Milligrm. tritt der Tod nach einigen Stunden durch Respirationslähmung ein.

Krampfähnliche Erscheinungen, wie sie bei Warmblütern auftreten, gelangten nicht zur Beobachtung. Dagegen liess sich constatiren, dass bei den mit Cinchonidin vergifteten Fröschen die Reflexthätigkeit vermindert war [1]). Zur Prüfung des Reflexvermögens wurde verdünnte Schwefelsäure benutzt. Während nun vor der Injection die Thiere ihre hinteren Extremitäten, sobald man dieselben in die Schwefelsäurelösung brachte, nach 2 bis 3 Secunden wieder heraus zogen, liessen sie nach der Injection von 8 bis 10 Milligrm. nach

Ablauf von 30 Minuten = 8 Secunden.
„ „ 40 „ = 10 „ „
„ „ 60 „ = 15 „ „

verstreichen, bis die Schenkel wieder reflectorisch aus der Lösung herausgezogen wurden. 1 Stunde 30 Minuten später war die Empfindlichkeit gegen diesen Reiz so weit abgestumpft, dass die Frösche ihre Schenkel ganz ruhig in der Lösung stehen liessen.

* * *

Um in Erfahrung zu bringen, wie lange beim Menschen die Cinchonidinabscheidung durch die Nieren nach einer einmaligen Einnahme dauert und ob dieselbe quantitativ bestimmbar ist, stellte ich die folgenden Versuche, zu denen ich mich selbst als Medium wählte, an.

Zur Bestimmung der Abscheidungsdauer nahm ich 25 Centigrm. in einer Oblate ein. Der Urin wurde in zwölfstündigen Portionen verarbeitet und auf das Alkaloid geprüft.

1) Das gleiche Verhalten ist in du Bois-Reymond und Reichert's Archiv 1865 von Eulenburg für Chinin festgestellt.

Die beiden ersten Portionen (1.—24. Stunde) gaben mit den Gruppenreagentien starke Niederschläge. Bei den folgenden Portionen nahmen die Reactionen an Intensität bedeutend ab. Nach 72 Stunden gaben Kaliumquecksilberjodid, Jodjodkalium und Pikrinsäure schwache Niederschläge. Mit Ferrocyankalium und Rhodankalium erhielt man bereits nach 36 Stunden nur noch geringe Trübungen. Bei der 12. Portion (132. 144. Stunde) wirkte Pikrinsäure, Brombromkalium und Gerbsäure äusserst wenig, bei der 13. Portion (144.—156. Stunde) Jodjodkalium und Kaliumquecksilberjodid nur noch spurenhaft.

In den beiden nächsten Versuchen sammelte ich den Urin von 3×24 Stunden und suchte darin das Alkaloid quantitativ zu bestimmen.

Beim ersten Versuch, zu dem 5 Decigrm. eingenommen wurden, betrug die Urinmenge 4500 Cc. Um eine vollständige Aufnahme des Alkaloides zu sichern, liess ich auf die saure Benzinausschüttelung ein dreimaliges Ausschütteln alkalisch mit Chloroform folgen. Die gesonderten Chloroformausschüttelungen wurden zu einer Portion vereinigt und das Chloroform zum grössten Theil wieder abdestillirt; der Rest, etwa eine Unze, wurde in einem parallelwandigen Glase bei $+ 45^{0}$ Cels. verdunstet. Der Verdunstungsrückstand zeigte neben amorphen, harzigen Massen auch deutlich krystallinische Gebilde. Nachdem der Rückstand mit Wasser, dem einige Tropfen Salzsäure (1:100) zugefügt, versetzt und auf dem Dampfbade erwärmt worden, um durch Reiben mit einem Glasstabe das Alkaloid besser von den harzigen Bestandtheilen trennen zu können, werden die unlöslichen harzigen Massen auf einem Filter von dem in Lösung übergegangenen Alkaloid geschieden. Das Filtrat wurde in der Wärme mit Aetzkali neutralisirt, nach dem Abkühlen mit Seignettesalz versetzt und im Laufe von 48 Stunden im

Exsiccator von Zeit zu Zeit, um die Fällung des Alkaloides zu begünstigen, mit einem Glasstabe umgerührt. Darauf wurde das nun als Tartrat gefällte Cinchonidin durch ein aschefreies, bei 100—110° getrocknetes und tarirtes Filter von der Flüssigkeit getrennt. Das gleichfalls vorher tarirte Becherglas, in dem die Fällung vor sich ging, wurde nachher mit Wasser ausgespült, das Waschwasser nachfiltrirt. Da der Niederschlag sich nicht vollständig von den Wandungen des Glases entfernen liess, so wurden nicht allein Filter, sondern auch Glas und Glasstab bei 110° C. getrocknet und nochmals gewogen,

Das Filtrat beträgt 8 Cc. — Waschwasser = 15„	= 23 Cc.
Glas + Filter mit Substanz	= 23,7265
Glas ohne Substanz	= 23,459
Filter ohne Substanz	= 0,2074
Mithin beträgt der Niederschlag	= 0,0601 Grm.

Da in einem Theil Tartrat 0,768 Theile reines wasserfreies Cinchonidin enthalten sind [1]), so entsprechen den 0,0601 Grm. Niederschlag 0,046156 Grm. Cinchonidin. Addirt man das nach Hielbig [2]) in Lösung gebliebene Cinchonidin 23 + 0,000414 = 0,036634 hinzu, so erhält man 0,036634 Grm. Cinchonidin als das in den ersten 72 Stunden durch die Nieren aus dem Körper abgeschiedene Quantum.

Beim zweiten Versuch mit 6 Decigrm. Cinchonidin wurden aus dem in den ersten 72 Stunden gelassenen Urinquantum von 3700 Cc., nach derselben Behandlungsweise 0,064116 Grm. Cinchonidin dargestellt.

---

1) Annal. d. Ch. u. Ph. B. 1882 pg. 40.

2) Hielbig „Kritische Beurtheilung der Methoden, welche zur Trennung und quantitativen Bestimmung der verschiedenen Chinaalkaloide benutzt werden.“ Dissertation. 1880. Dorpat

Aus den vorstehenden Versuchen geht hervor, dass das Cinchonidin sowohl vom Magendarmkanal aus, als auch nach subcutaner Application zur Resorption gelangt. Wie aus der physiologischen Wirkung zu ersehen ist, geht die Resorption schnell von Statten. Bei toxischen Gaben ist schon nach einer halben Stunde die zur Erzeugung von Krämpfen genügende Menge vom Alkaloid ins Blut aufgenommen. Was die Vertheilung im thierischen Körper anlangt, so lässt sich das Alkaloid in allen Organen nachweisen. Die Elimination beginnt sehr bald und es lässt sich bereits nach 2 Stunden der Nachweis im Urin sicher führen. Zur vollständigen Ausscheidung aus dem Harn bedarf es längerer Zeit, so dass es nach einer einmaligen Dosis noch innerhalb einer Woche nachgewiesen werden kann. Ein Vergleich der Urinreactionen mit denen der Faeces in Bezug auf die Intensität lässt ohne Zweifel erkennen, dass der weitaus grösste Theil des unzersetzt zur Elimination gelangenden Alkaloides durch die Nieren den Organismus verlässt und dass nur ein ganz geringer Theil durch den Darm (höchstwahrscheinlich durch die Darmschleimhaut nach stattgehabter Resorption) abgeschieden wird. Die beiden letzten Versuche, in welchen die in den ersten 72 Stunden abgeschiedene Alkaloidmenge quantitativ bestimmt wurde, zeigen, dass ein verhältnissmässig geringer Theil von dem in den Körper eingeführten Cinchonidin aus dem Urin wieder gewonnen wird. Es liegt daher die Vermuthung nahe, dass ein Theil im Organismus derart verändert worden ist, dass eine Fällung durch Seignettesalz nicht mehr erfolgt.

Einfluss des Cinchonidin auf den Stoffwechsel.

Es folgen 2 Versuchsreihen, in welchen ich an mir selbst durch Analysen des Nierensecretes den Einfluss des Cinchonidin auf den Stoffwechsel geprüft habe. Vor Beginn der Analysen gewöhnte ich mich an eine bestimmte Diät und suchte in der Folge die Gleichmässigkeit derselben in der Quantität und Qualität so viel wie möglich einzuhalten. Eine genaue Untersuchung der Nahrung auf ihren Stickstoffgehalt wurde nicht vorgenommen, ebenso fanden die übrigen Se- und Excrete keine Berücksichtigung. Der Urin wurde zu bestimmten Tageszeiten gesammelt, jedoch nicht die einzelnen Portionen, sondern die gesammte 24-stündige Menge geprüft und zwar auf den Gehalt an Harnstoff, Harnsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Chlornatrium. Ausser Harnsäure, welche durch Wägung erhalten wurde, wurden die übrigen Stoffe durch die Titrirmethode bestimmt.

Bei der ersten Versuchsreihe wurden 7 Decigrm. Cinchonidin in 2 Portionen in Oblate eingenommen: Um 8 Uhr Morgens 4 Decigrm. und um 10 Uhr Vormittags 3 Decigrm.

Was das subjective Befinden anlangt, so stellten sich schon um 10 Uhr Vormittags Unbehagen, dumpfer Kopfschmerz und leises Zittern der Hände ein. Congestionen zum Kopf machten sich durch Ohrenklingen und Röthung des Gesichtes bemerkbar. Um 11 Uhr Vormittags war der Puls von 74 auf 100 Schläge in der Minute gestiegen. Die beschleunigte Herzaction machte sich auch subjectiv fühlbar. Um 12 Uhr Mittags betrug die Pulsfrequenz 110; um 3 Uhr Nachmittags sank sie wieder auf 90 herab. Es war nun auf die Aufregung eine allgemeine Abspannung gefolgt Der Appetit war geschwunden und

es konnte die vorgeschriebene Portion von Nahrung kaum bewältigt werden. Gegen Abend besserte sich der Zustand allmählich. Am nächsten Morgen war nach ruhigem Schlaf in der Nacht vollständiges Wohlbefinden eingetreten.

Beim zweiten Versuch nahm ich 1 Grm. in 3 Portionen ein:

Um 8 Uhr Morgens 4 Decigrm.
„ 10 „ Vormittags 2 „ „
„ 12 „ Mittags 4 „ „

Wie beim ersten Versuch, so wurde auch hier, um die Resorption zu befördern, salzsäurehaltiges Wasser nachgetrunken.

Die symptomatischen Erscheinungen waren dieselben. Nur die Pulsfrequenz erreichte nicht dieselbe Höhe. Vor der Einnahme betrug sie 74; um 10 Uhr war sie auf 80, um 12 Uhr auf 84 gestiegen. Um 1 Uhr 50 Minuten Nachmittags war sie bereits auf 80 Schläge zurückgegangen.

Versuchsreihe I.

	1. Tag	2 Tag.	3. Tag	4. Tag	24stünd. Mittel d. 4 ersten Tage.	5. Tag	6. Tag.
Cinchonidingabe in Grm.	—	—	—	—	—	0,7	—
Harnmenge in Cc.	1120	1420	1210	1100	1212	1000	1100
Specifisches Gewicht	1,027	1,023	1,026	1,029	1,026	1,030	1,028
Harnstoff in Grm.	36,844	35,18	37,82	36,2	36,511	37,93	35,76
Harnsäure in Grm.	0,61	0,568	0,655	0,665	0,624	0,60	0,59
Schwefelsäure in Grm.	3,024	2,896	2,928	2,9	2,937	2,86	2,77
Phosphorsäure „ „	2,8	2,939	3,025	2,84	2,901	2,95	2,343
Chlornatrium „ „	13,44	16,188	13,189	14,41	14,307	11,6	14,08

Versuchsreihe II.

	1. Tag	2. Tag	3. Tag	Mittel d. 3 ersten Tage.	4. Tag	5. Tag	6. Tag.
Cinchonidingabe in Grm.	—	—	—	—	1,0	—	—
Harnmenge in Cc.	1250	1065	1050	1121	910	1180	1200
Specifisches Gewicht	1,025	1,029	1,029	1,027	1,029	1,026	1,025
Harnstoff in Grm.	35,91	34,116	35,237	35,087	33,94	35,77	36,82
Harnsäure in Grm.	0,63	0,596	0,53	0,585	0,47	0,563	0,575
Schwefelsäure in Grm.	2,675	2,896	2,814	2,792	2,766	2,69	2,592
Phosphorsäure „ „	2,66	2,609	2,593	2,62	2,56	2,478	2,544
Chlornatrium „ „	14,25	14,377	14,28	14,3	11,74	16,638	16,8

Zu bemerken ist, dass Harnstoff- und Phosphorsäureausscheidung im ersten Versuch zunächst eine Steigerung aufweisen, im zweiten ist im Ganzen ein verminderter Stickstoffumsatz nach der Cinchonidineingabe nicht in Abrede zu stellen. Jedoch sind die Schwankungen der einzelnen Harnbestandtheile vor und nach der Alkaloideinnahme im Vergleich zu denen, welche bei den anderen Chinaalkaloiden beobachtet worden sind, so wenig in die Augen springend, dass man aus diesen beiden Versuchsreihen allein kaum ein massgebendes Urtheil über das Verhalten des Cinchonidin zum Stoffwechsel sich bilden kann. Da seine Wirkung mit einer starken Erregung einhergeht, so liegt die Möglichkeit nahe, dass ihm das Vermögen, den Stoffwechsel in erheblicher Weise herabzusetzen, im Gegensatze zu den anderen Chinaalkaloiden abgeht. Für diese Annahme spricht der zweite Versuch, in welchem die Symptome von Seiten des Circulationssystems mehr zurücktraten, wo aber trotzdem nur in geringem Grade eine verminderte Ausscheidung erfolgte. Mit Sicherheit würde daher diese Frage, da die Harnanalysen an sich allein keinen Einfluss von Bedeutung erkennen lassen, nur dann zu entscheiden sein, wenn die gesammte Einnahme und Ausgabe von Stickstoff genau controllirt worden wäre.

Thesen.

1. Die reflexherabsetzende Wirkung des Cinchonidin beim Frosch beruht auf einer gesteigerten Erregung der reflexhemmenden Centra.
2. Die Anwendung der Chinaalkaloide ist bei Epileptikern contraindicirt.
3. Bei körperlichen Misshandlungen ist Fettembolie mit als Todesursache anzusehen.
4. Bei Exarticulatio Femoris sind Lappenschnittmethoden zu verwerfen, es sei denn, dass man die Lappen praeparando bildet.
5. Fungöse Gelenkleiden Erwachsener verlangen operative Behandlung.
6. Phthisiker sollten in Hospitälern keine Aufnahme finden.